

10/519722 X
PCT/JP03/08192

25.07.03

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/PTO

28 DEC 2003

REC'D 12 SEP 2003

WIPB

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2002年12月26日
Date of Application:

出願番号 特願2002-377937
Application Number:

[ST. 10/C]: [JP2002-377937]

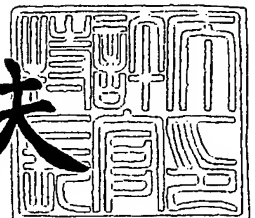
出願人 日本新薬株式会社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 8月29日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願
【整理番号】 S-561PP
【提出日】 平成14年12月26日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07D453/02
【発明者】

【住所又は居所】 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地 日本
新薬株式会社内

【氏名】 浅木 哲夫

【発明者】

【住所又は居所】 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地 日本
新薬株式会社内

【氏名】 浜本 泰介

【発明者】

【住所又は居所】 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地 日本
新薬株式会社内

【氏名】 杉山 幸輝

【特許出願人】

【識別番号】 000004156

【氏名又は名称】 日本新薬株式会社

【代表者】 初山 一登

【電話番号】 075-321-9086

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2002-189269

【出願日】 平成14年 6月28日

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2002-305146

【出願日】 平成14年10月18日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005234

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

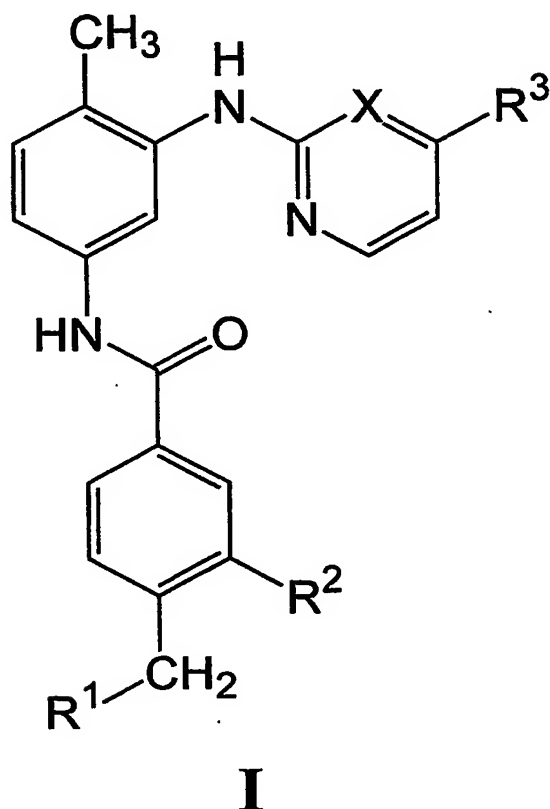
【書類名】 明細書

【発明の名称】 アミド誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式 (I) で表される化合物であって、次の (A) (B) 又は (C) の場合のいずれかであるアミド誘導体又はその塩。

【化1】



(A)

Xは、窒素原子を表す。

R¹は、飽和環状アミノ基（かかる飽和環状アミノ基は、1～3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル又はアミノで置換されていてもよい。）、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノを表す。

R²は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アシル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイ

ル、ジアルキルカルバモイル、シアノ、アリール、アリールアルキル又は芳香族複素環基を表す。かかるアリールアルキルのアリール部分、アリール及び芳香族複素環基は、1～3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル又はアミノで置換されていてもよい。

R^3 は、3-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、1, 2-ジヒドロピリダジン-3-イル、1, 2-ジヒドロピリダジン-4-イル、5-ピリミジニル、4-ピリミジニル又は2-ピラジニルを表す（かかる3-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、1, 2-ジヒドロピリダジン-3-イル、1, 2-ジヒドロピリダジン-4-イル、5-ピリミジニル、4-ピリミジニル及び2-ピラジニルは、1～3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン又はアミノで置換されていてもよい。）。

但し、 R^1 が4-メチルピペラジン-1-イルであり、 R^2 がアルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はシアノであり、 R^3 が2-ピラジニル又は炭素数が1～7個のアルキルで置換されていてもよい3-ピリジルである化合物を除く。

(B)

Xは、窒素原子を表す。

R^1 は、4-メチルピペラジン-1-イルを表す。

R^2 は、フルオロ、クロロ、ヨード、ブロモ又はトリフルオロメチルを表す。

R^3 は、2-ピラジニル又は3-ピリジルを表す。

(C)

Xは、CHを表す。

R^1 は、4-メチルピペラジン-1-イルを表す。

R^2 は、フルオロ、クロロ、ヨード、ブロモ又はトリフルオロメチルを表す。

R^3 は、2-ピラジニル、3-ピリジル又は5-ピリミジニル（かかる2-ピラジニル、3-ピリジル及び5-ピリミジニルは、1～3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン又はアミノで置換されていてもよい。）を表す。

【請求項2】 (A)の場合であり、

R¹が、4-メチルピペラジン-1-イルであり、

R²が、ハロゲン又はハロアルキルであり、

R³が、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、1, 2-ジヒドロピリダジン-4-イル、5-ピリミジニル又は2-ピラジニル（かかる3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、1, 2-ジヒドロピリダジン-4-イル、5-ピリミジニル及び2-ピラジニルは、1～3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン又はアミノで置換されていてもよい。）である、請求項1記載のアミド誘導体又はその塩。

【請求項3】 (B) の場合であり、

R¹が、4-メチルピペラジン-1-イルであり、

R²が、フルオロ、クロロ、ヨード、ブromo、又はトリフルオロメチルであり、

R³が、3-ピリジニルである、請求項1記載のアミド誘導体又はその塩。

【請求項4】 アミド誘導体(I) が、次の(1)～(14)の化合物からなる群から選択される化合物である、請求項1～3記載のアミド誘導体またはその塩。

(1) 3-ブromo-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]}フェニル}ベンズアミド、

(2) 3-ヨード-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]}フェニル}ベンズアミド、

(3) 3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]}フェニル}ベンズアミド、

(4) 3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]}フェニル}ベンズアミド、

(5) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチ

ル-N- {4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル} ベンズアミド、

(6) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル} ベンズアミド、

(7) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N- {4-メチル-3-[4-(2-ピラジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル} ベンズアミド、

(8) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N- {3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル} ベンズアミド、

(9) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N- {3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル} ベンズアミド、

(10) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N- {3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル} ベンズアミド、

(11) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N- {3-[4-(1,2-ジヒドロピリダジン-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル} ベンズアミド、

(12) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N- {4-メチル-3-[4-(3-ピリダジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル} ベンズアミド、

(13) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N- {4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル} ベンズアミド、

(14) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N- {4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル} ベンズアミド。

【請求項5】 請求項1～4記載のアミド誘導体又はその塩を有効成分とする医薬組成物。

【請求項6】 請求項1～4記載のアミド誘導体又はその塩を有効成分とするBCR-ABLチロシンキナーゼ阻害剤。

【請求項7】 請求項1～4記載のアミド誘導体又はその塩を有効成分とする慢性骨髄性白血病治療剤。

【請求項8】 請求項1～4記載のアミド誘導体又はその塩を有効成分とする急性リンパ性白血病治療剤。

【請求項9】 請求項1～4記載のアミド誘導体又はその塩を有効成分とする急性骨髄性白血病治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、アミド誘導体又はその塩、及び、アミド誘導体及び又はその塩を有効成分とする医薬組成物に関する。

BCR-ABLチロシンキナーゼ（例えば、非特許文献1参照。）は細胞の異常増殖を引き起こすが、その活性を阻害する化合物は、BCR-ABLチロシンキナーゼの活性が原因となっている疾患、例えば、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病の予防又は治療に有用である（例えば、非特許文献2参照。）。

【0002】

【従来の技術】

bcrは第22染色体、ablは第9染色体に存在する遺伝子であり、この第22染色体と第9染色体の転座によりフィラデルフィア染色体が形成される。該染色体の遺伝子産物であるBCR-ABLは、チロシンキナーゼ活性を有するタンパク質であり、恒常的に増殖シグナルを出し、細胞の異常増殖を引き起こすことが知られている（例えば、非特許文献2参照。）。

従って、BCR-ABLチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、該キナーゼが要因となって引き起こされる細胞の増殖を抑制することが可能であり、慢

性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病等の疾患治療剤に有効である。同作用を有する薬物としてグリベック（登録商標）（例えば、特許文献1参照。）が既に上市されているが、同じ作用機序を有する上市薬剤は他になく、より優れた医薬品の開発が望まれている。

【0003】

さらに近年、慢性骨髄性白血病の急性転化例やBCR-ABL陽性急性リンパ性白血病において、グリベック投与により寛解の得られた患者の多くに再発が認められることが報告されている（例えば、非特許文献3参照。）。再発した患者の白血病細胞を調べたところ、E255K等の変異体の出現が認められている（例えば、非特許文献4～7参照。）。さらにBCR-ABL陽性の急性リンパ性白血病患者に対するグリベックの投与例においても、E255Kを中心とした変異を示す耐性細胞の出現が認められている（例えば、非特許文献8参照。）。今後グリベックの使用が広まるにつれ、さらなる耐性患者の増加とそれに対する治療法確立が求められることになる。

【特許文献1】

特開平6-87834号公報

【特許文献2】

国際公開第02/22597号パンフレット

【非特許文献1】

Shtivelman E, et al.:Nature, 1985, 315, 550-554

【非特許文献2】

Daley G Q, et al.:Science, 1990, 247, 824-830

【非特許文献3】

Druker B J, et al.:N Engl J Med, 2001, 344, 1038-1042

【非特許文献4】

Weisberg E, et al.:Drug Resist Updat, 2001, 4, 22-28

【非特許文献5】

Gorre M E, et al.:Science, 2001, 293, 876-880

【非特許文献6】

Blagosklonny M V:Leukemia, 2002, 16, 570-572

【非特許文献 7】

Hochhaus A, et al:Leukemia, 2002, 16, 2190-2196

【非特許文献 8】

Hofmann W -K, et al.:Blood, 2002, 99, 1860-1862

【非特許文献 9】

Deninger W N, Goldman M, Melo V: BLOOD, 2000, 96, 3343-3356

【非特許文献 1 0】

J. Org. Chem., 1996, 61, 1133-1135

【非特許文献 1 1】

J. Org. Chem., 2000, 65, 1144-1157

【非特許文献 1 2】

Recl. Trav. Chim. Pays-Bas., 1950, 69, 673-699

【非特許文献 1 3】

J. Med. Chem., 2000, 43, 1508-1518

【非特許文献 1 4】

J. Med. Chem., 1975, 18, 1077-1088

【非特許文献 1 5】

Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11, 2235-2239

【非特許文献 1 6】

J. Heterocyclic Chem., 2000, 37, 1457-1462

【非特許文献 1 7】

J. Med. Chem., 2000, 43(8), 1508-1518

【非特許文献 1 8】

Khim. Geterotsikl. Soedin., 1981, (7), 958-962

【非特許文献 1 9】

J. Heterocyclic Chem., 1990, 27, 579-582

【非特許文献 2 0】

Arzneim.-Forsch./Drug Res., 1989, 39(2), 1196-1201

【非特許文献 21】

J. Org. Chem., 1996, 61, 7240-7241

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、優れた BCR-ABL チロシンキナーゼの阻害活性を有するアミド誘導体又はその塩を提供することにある。

【0005】

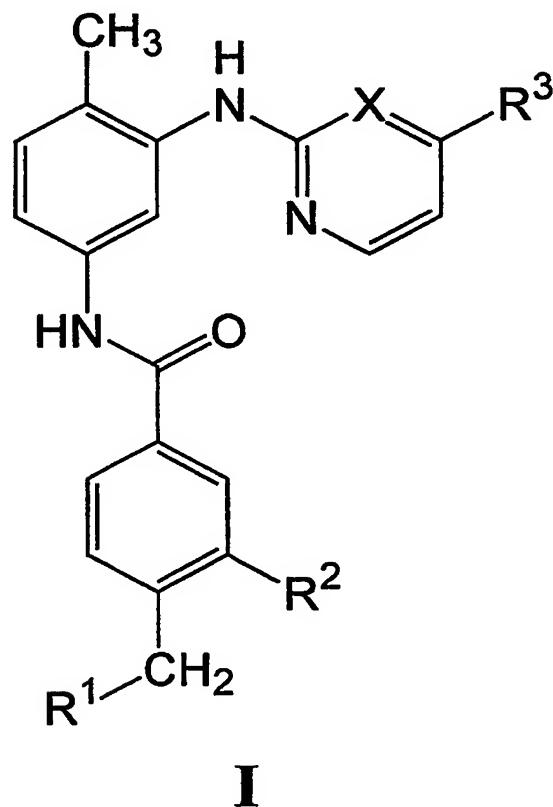
【課題を解決するための手段】

本発明者らは、種々の化合物について鋭意検討したところ、本発明にかかるアミド誘導体が上記目的を達成することを見出して本発明を完成した。

【0006】

本発明は、次の一般式 (I) で表される化合物であって、次の (A)、(B) 又は (C) の場合のいずれかであるアミド誘導体又はその塩である。

【化 2】



(A)

Xは、窒素原子を表す。

R¹は、飽和環状アミノ基（かかる飽和環状アミノ基は、1～3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル又はアミノで置換されていてもよい。）、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノを表す。

R²は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アシル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、シアノ、アリール、アリールアルキル又は芳香族複素環基を表す。かかるアリールアルキルのアリール部分、アリール及び芳香族複素環基は、1～3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル又はアミノで置換されていてもよい。

R³は、3-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、1, 2-ジヒドロピリダジン-3-イル、1, 2-ジヒドロピリダジン-4-イル、5-ピリミジニル、4-ピリミジニル又は2-ピラジニルを表す（かかる3-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、1, 2-ジヒドロピリダジン-3-イル、1, 2-ジヒドロピリダジン-4-イル、5-ピリミジニル、4-ピリミジニル及び2-ピラジニルは、1～3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン又はアミノで置換されていてもよい。）。

但し、R¹が4-メチルピペラジン-1-イルであり、R²がアルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はシアノであり、R³が2-ピラジニル又は炭素数が1～7個のアルキルで置換されていてもよい3-ピリジルである化合物を除く。

(B)

Xは、窒素原子を表す。

R¹は、4-メチルピペラジン-1-イルを表す。

R²は、フルオロ、クロロ、ヨード、プロモ又はトリフルオロメチルを表す。

R³は、2-ピラジニル又は3-ピリジルを表す。

(C)

Xは、CHを表す。

R¹は、4-メチルピペラジン-1-イルを表す。

R²は、フルオロ、クロロ、ヨード、ブロモ又はトリフルオロメチルを表す。

R³は、2-ピラジニル、3-ピリジル又は5-ピリミジニル（かかる2-ピラジニル、3-ピリジル及び5-ピリミジニルは、1～3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン又はアミノで置換されていてもよい。）を表す。

【0007】

上記の一般式(I)で表される化合物の中で好ましい化合物は、次の(1)～(14)のアミド誘導体またはその塩である。

(1) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

(2) 3-ヨード-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

(3) 3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

(4) 3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

(5) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

(6) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

(7) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4

ーメチルー3ー[4ー(2ーピラジニル)ピリミジンー2ーイルアミノ]フェニル} ベンズアミド、

(8) 3ーブロモー4ー(4ーメチルピペラジンー1ーイルメチル)ーNー{3ー[4ー(6ークロロピリジンー3ーイル)ピリミジンー2ーイルアミノ]ー4ーメチルフェニル} ベンズアミド、

(9) 3ーブロモー4ー(4ーメチルピペラジンー1ーイルメチル)ーNー{3ー[4ー(5ーブロモピリジンー3ーイル)ピリミジンー2ーイルアミノ]ー4ーメチルフェニル} ベンズアミド、

(10) 4ー(4ーメチルピペラジンー1ーイルメチル)ー3ートリフルオロメチルーNー{3ー[4ー(5ーブロモピリジンー3ーイル)ピリミジンー2ーイルアミノ]ー4ーメチルフェニル} ベンズアミド、

(11) 3ーブロモー4ー(4ーメチルピペラジンー1ーイルメチル)ーNー{3ー[4ー(1, 2ージヒドロピリダジンー4ーイル)ピリミジンー2ーイルアミノ]ー4ーメチルフェニル} ベンズアミド、

(12) 3ーブロモー4ー(4ーメチルピペラジンー1ーイルメチル)ーNー{4ーメチルー3ー[4ー(3ーピリダジニル)ピリミジンー2ーイルアミノ]フェニル} ベンズアミド、

(13) 3ーブロモー4ー(4ーメチルピペラジンー1ーイルメチル)ーNー{4ーメチルー3ー[4ー(5ーピリミジニル)ピリミジンー2ーイルアミノ]フェニル} ベンズアミド、

(14) 3ーブロモー4ー(4ーメチルピペラジンー1ーイルメチル)ーNー{4ーメチルー3ー[4ー(3ーピリジル)ピリジンー2ーイルアミノ]フェニル} ベンズアミド。

【0008】

本発明にかかる化合物は、BCR-ABLチロシンキナーゼの阻害活性を有し、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病等の疾患に対する治療薬として有用である(例えば、非特許文献9参照。))。

上記(B)の化合物は、先行技術文献(特許文献1又は2参照。)に記載されているように思われるが、該公報には具体的には開示されていない。また、上記

(A) 及び (C) の化合物は、文献等に全く記載されていない。

【0009】

以下に本発明を詳述する。

本発明において、「アルキル」としては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1～10個のもの、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、イソヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシルが挙げられる。特に、直鎖状の炭素数1～3のものが好ましい。

【0010】

「ハロアルキル」、「アリアルアルキル」、「アルコキシ」、「アルコキシアルキル」、「アルコキシカルボニル」、「モノアルキルアミノ」、「ジアルキルアミノ」、「ヒドロキシアルキル」、「モノアルキルカルバモイル」、及び「ジアルキルカルバモイル」のアルキル部分としては、前記のアルキルが挙げられる。

【0011】

「アリアル」としては、炭素数6～10のもの、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルが挙げられる。

「アリアルアルキル」のアリアル部分としては、前記のアリアルが挙げられる。

【0012】

「芳香族複素環基」としては、窒素、酸素及び硫黄から選択される1～4個までのヘテロ原子を有する5～6員の芳香環基、又はそれらのベンゼン縮合環が挙げられる。芳香族複素環基の環構成原子が窒素原子、又は硫黄原子の場合、かかる窒素原子、硫黄原子はオキシドを形成してもよい。例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、3-インドリル、2-フラニル、3-フラニル、3-ベンゾフラニル、2-チエニル、3-チエニル、3-ベンゾチエニル、2-オキサゾリル、4-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、5-チアゾリル、2-ベンゾチアゾリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1H-テ

トラゾール-5-イル、2H-テトラゾール-5-イル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、3-ピラゾイル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、1, 3, 5-トリアジン-2-イル、3-ピリダジニル、5-ピリミジニル、又は2-ピラジルが挙げられる。

【0013】

「ハロゲン」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

【0014】

「ハロアルキル」のハロゲン部分としては、前記のハロゲンが挙げられる。「ハロアルキル」としては、例えば、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルが挙げられる。

【0015】

「アシル」としては、炭素数1~11のもの、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルが挙げられる。

【0016】

「飽和環状アミノ基」としては、環構成原子として、窒素原子を少なくとも1個有する飽和環基であり、さらに、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を、同一又は異なって、1個~3個含んでいてもよい、4~8員飽和環基が挙げられる。環状アミノの環構成原子が窒素原子、又は硫黄原子の場合、かかる窒素原子、硫黄原子はオキシドを形成してもよい。例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニルが挙げられる。

【0017】

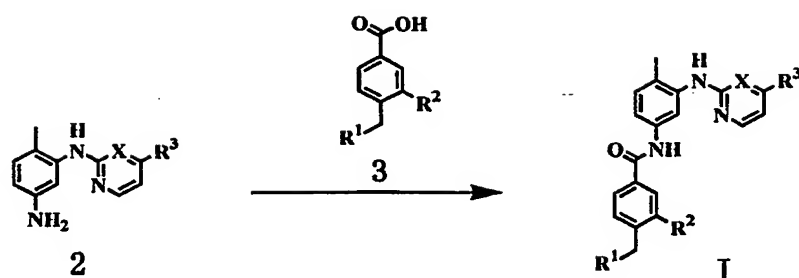
【発明の実施の形態】

本発明にかかる化合物は、公知化合物又は容易に調製可能な中間体から、例えば下記の方法に従って製造することができる。本発明化合物の製造において、原料が反応に影響を及ぼす置換基を有する場合には、原料をあらかじめ公知の方法により適当な保護基で保護した後に反応を行うのが一般的である。保護基は、反応後に、公知の方法により脱離することができる。

【0018】

製法 1

【化 3】



〔式中、Xは、窒素原子又はCHを表し、 R^1 は、飽和環状アミノ基（かかる飽和環状アミノ基は、1～3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル又はアミノで置換されていてもよい。）、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノを表し、 R^2 は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アシル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、シアノ、アリール、アリールアルキル又は芳香族複素環基（かかるアリールアルキルのアリール部分、アリール及び芳香族複素環基は、1～3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル又はアミノで置換されていてもよい。）を表し、 R^3 は、3-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、1,2-ジヒドロピリダジン-3-イル、1,2-ジヒドロピリダジン-4-イル、5-ピリミジニル、4-ピリミジニル又は2-ピラジニルを表す（かかる3-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、1,2-ジヒドロピリダジン-3-イル、1,2-ジヒドロピリダジン-4-イル、5-ピリミジニル、4-ピリミジニル及び2-ピラジニルは、1～3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン又はアミノで置換されていてもよい。）〕

本反応は、化合物3と化合物2との縮合反応であって、それ故、縮合反応としてそれ自体知られた公知の方法によって行われる。化合物3で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体と、化合物2で表されるアミンを反応させることにより、化合物（I）を製造することができる。化合物3の反応性誘導体としては、例

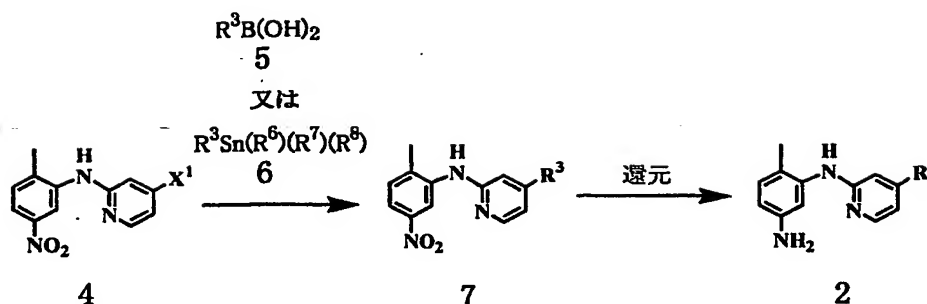
例えば、酸ハライド（例えば、酸クロリド、酸ブロミド）、混合酸無水物、イミダゾリド、活性アミド等、アミド縮合形成反応に通常用いられるものを挙げる事ができる。カルボン酸 3 を用いる場合は、縮合剤（例えば、1, 1'-オキサリルジイミダゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノホスホン酸ジエチル、ジフェニルホスホリルアジド）が使用され、塩基（例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エンの有機塩基）の存在又は非存在下に、-20~100℃で反応を行う。使用される溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、又はこれらの混合溶媒を挙げる事ができる。この際、添加剤（1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド等）を加えることもできる。反応時間は、原料及び縮合剤の種類、反応温度等によって異なるが、通常、30分~24時間が適当である。化合物 3 及び縮合剤の使用量は、化合物 2 に対して 1~3 倍モル量が好ましい。化合物 3 の反応性誘導体として、例えば酸ハライドを用いる場合は、ピリジン、4-メチルピリジンなどのピリジン系溶媒又は前記と同じ塩基と溶媒を使用し、-20~100℃で反応を行う。また、添加物として、例えば 4-ジメチルアミノピリジンを加えることもできる。反応時間は、使用する酸ハライドの種類、反応温度によって異なるが、通常、30分~24時間が適当である。

【0019】

原料化合物である化合物 2 であって X が窒素原子である場合は、例えば特許文献 1 に記載の方法と同様の方法により製造することができる。

原料化合物である化合物 2 であって X が CH である場合は、次の方法に従って製造することができる。

【化4】



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は前記と同義である。 R^6 、 R^7 、 R^8 はアルキルを表し、 X^1 はハロゲンを表す。〕

工程 1

本反応は化合物 4 と、有機ホウ素化合物 5 又は有機スズ化合物 6 を用いたクロスカップリング反応であり、公知の方法によって行うことができる。本反応は、例えばパラジウム触媒存在下、適当な溶媒中、 $20 \sim 200^\circ\text{C}$ で行う。一般的にパラジウム触媒として、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリ-*o*-トリルホスフィン）パラジウムなどが使用され、反応溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、ピリジン、トリエチルアミンなどの有機アミン類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。化合物 4 を用いる場合、塩基（例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、りん酸三カリウム）の添加が必須である。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1～48時間が適当である。

【0020】

工程 2

本反応は、化合物 7 の芳香族ニトロ基のアミノ基への還元反応であり、それ故

、還元反応としてそれ自体知られた公知の方法によって行われる。反応は、酸性条件下で亜鉛やスズを用いて処理する方法がある。また接触還元法としては、例えば白金、ラネーニッケル、白金黒 (Pt-C)、パラジウム-炭素 (Pd-C)、ルテニウム錯体などを触媒として水素化できる。その他、亜ジチオン酸ナトリウムなどの硫化物を用いる方法や、金属触媒下、ギ酸アンモニウム、ヒドラジンなどで還元する方法もある。

【0021】

原料化合物である化合物4は、例えば、J.P.Wolfeらのパラジウム触媒を用いた方法（非特許文献10、11参照）を用い、2,4-ジクロロピリジン（例えば、文献記載の方法（例えば、非特許文献12参照。）に準じて製造できる。）と2-メチル-5-ニトロアニリンを反応させることによって製造することができる。反応溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応は塩基の存在下、70～150℃で行われる。パラジウム触媒としては、例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）二パラジウム（0）、酢酸パラジウム（II）、トリ-*o*-トリルホスフィンパラジウム（0）などが挙げられる。通常、使用するパラジウムの量は、ハロゲン化アリルに対し0.5～4モル%が適当である。パラジウム触媒のリガンドとしては、例えば、1,3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、（±）-2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル〔（±）-BINAP〕などが使用できる。また、使用される塩基は、例えば、ナトリウム-*t*-ブトキシド、カリウム-*t*-ブトキシド、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどを挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1～36時間が適当である。

【0022】

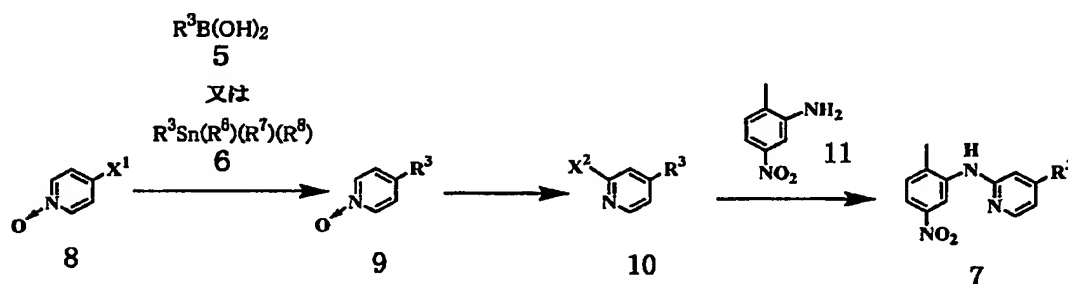
また化合物4は、2,4-ジクロロピリジンと2-メチル-5-ニトロアニリンを適当な溶媒中、塩基の存在または非存在下、20～200℃で反応させることによって製造することができる。使用される塩基は、例えば、ピリジン、ト

リエチルアミン、N，N-ジイソプロピル-N-エチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウムなどを挙げることができる。使用される溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジブチルエーテル、1，4-ジオキサンなどのエーテル類、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、エチレングリコール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシド或いはこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1～24時間が適当である。

【0023】

また、原料化合物である化合物7は、例えば、次の方法に従っても製造することができる。

【化5】



〔式中、R³、R⁶、R⁷、R⁸、X¹は前記と同義である。X²はハロゲンを表す。〕

工程1

本反応は化合物8と有機ホウ素化合物5又は有機スズ化合物6を用いたクロスカップリング反応であり、前述の方法にしたがって行うことができる。

工程2

化合物9をハロゲン化することにより化合物10を製造する。それ故、ハロゲン化反応としてそれ自体知られた公知の方法によって行われる。反応は通常、オ

キシ塩化りん、オキシ臭化りん、五塩化りん、五臭化りんなどを用い、必要に応じ適当な溶媒中で行われる。使用される溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジブチルエーテル、1, 4-ジオキサンなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、或いはこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は通常、室温～130℃で行われ、反応時間は通常20分～24時間が適当である。

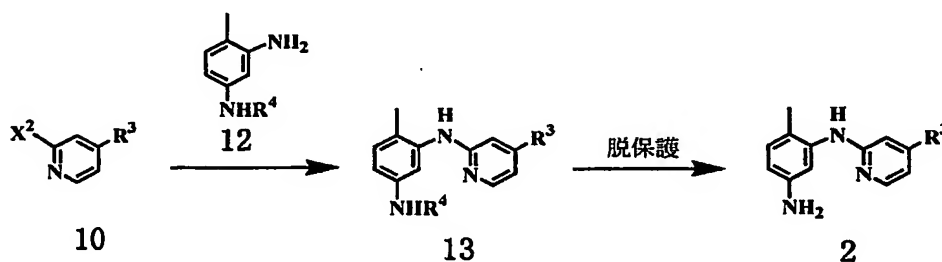
工程3

化合物10と化合物11を前述のパラジウム触媒を用いた方法（例えば、非特許文献10、11参照。）を用い、化合物7を製造することができる。

【0024】

また、化合物2は、化合物10と化合物12を前述のパラジウム触媒を用いた方法（例えば、非特許文献10、11参照。）を用い反応させて化合物13とし、化合物13を脱保護反応させることによって製造することができる。

【化6】



〔式中、R³は前記と同義である。R⁴は保護基、X²はハロゲンを表す。〕

工程1

原料化合物12は、2, 4-ジアミノトルエンを公知の方法により適当な保護基で保護し製造できる。保護基としては、例えば、ベンゾイル、アセチル、ホルミルなどのアシル誘導体やベンジルオキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルなどのウレタン型誘導体などが挙げられる。化合物10と化合物12を前述のパラジウム触媒を用いた方法を用い

化合物 13 を製造できる。

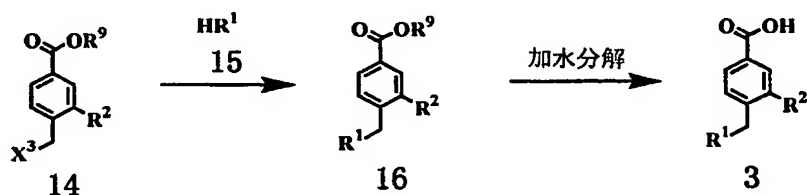
工程 2

化合物 13 の脱保護反応としては、例えば、アシル型の保護基の場合は、酸またはアルカリによる加水分解、アンモニア水、ヒドラジンなどにより除去できる。加水分解に使用される酸としては塩酸、硫酸のような無機酸、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を挙げることができる。反応溶媒としては例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、水又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は 0～100℃で行われ、反応時間は通常数分～24 時間である。また、保護基がウレタン型誘導体の場合には、使用する保護基の種類により異なるが、パラジウム触媒などによる加水素分解、塩酸、トリフルオロ酢酸、よう化トリメチルシリル、三ふっ化ホウ素などにより脱保護できる。

【0025】

原料化合物である化合物 3 は、次の方法に従って製造することができる。

【化 7】



[式中、R¹、R²は前記と同義である。R⁹はアルキルを表す。X³はCl、Br、I、OTs、OMe等の脱離基を表す。]

工程 1

化合物 14 (例えば、文献記載の方法 (例えば、非特許文献 13 参照。) に準じて製造できる。) とアミン 15 の縮合反応により、化合物 16 を製造することができる。式中、脱離基 X³は、ハロゲン、メシラート、トシラート等の脱離基を表わす。本反応は、アルキルハライドとアミン類の求核置換反応であり、公知の方法によって行われる。本反応は、適当な溶媒中、過剰のアミンを用いるか、

又は塩基の存在下で行われる。使用される好適な塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を挙げることができる。使用される溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、水又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は、通常0℃～100℃で行われ、反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常30分～24時間が適当である。

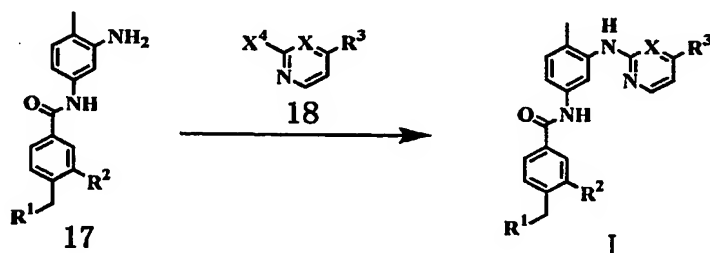
工程 2

化合物 16 を加水分解することにより化合物 3 を製造する。反応は通常、酸または塩基存在下、適当な溶媒中で行われる。加水分解に使用される酸としては塩酸、硫酸のような無機酸、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を挙げることができる。反応溶媒としては例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル類、水又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は0～100℃で行われ、反応時間は通常30分～24時間である。

【0026】

製法 2

【化 8】



〔式中、R¹、R²、R³は前記と同義である。X⁴はC¹、Br、I、SR⁵を表

し、R⁵はアルキルを表す。]

化合物 17 と化合物 18 を反応させることによって、化合物 (I) を製造することができる。反応は、適当な溶媒中、塩基の存在または非存在下、20～200℃で行われる。使用される塩基は、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピル-N-エチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウムなどを挙げることができる。使用される溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジブチルエーテル、1，4-ジオキサンなどのエーテル類、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、エチレングリコール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシド或いはこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1～24時間が適当である。

【0027】

原料化合物である化合物 17 は、例えば、2，4-ジアミノトルエンと化合物 3 を製法 1 に準じて縮合することにより製造することができる。

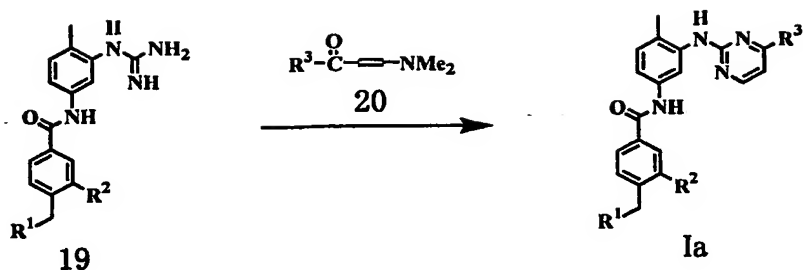
【0028】

原料化合物である化合物 18 は、X が窒素原子の場合は、例えば、2，4-ジクロロピリミジンを用いて後述の製法 4 に記載の方法より製造することができ、X が CH の場合は、前述の製法 1 に記載の方法により製造することができる。

【0029】

製法 3

【化9】



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は前記と同義である。〕

化合物19又は該化合物の酸付加塩と、化合物20を反応させることにより、化合物(Ia)(Xが窒素原子である化合物(I))を製造することができる。反応は適当な溶媒中、20～200℃で行う。使用される溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類を挙げることができる。化合物20の使用量は、化合物19に対して1～2倍モル量、好適には、1～1.2倍モル量であり、反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常30分～30時間が適当である。化合物19の酸付加塩を用いる場合は、適当な塩基(例えば炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム)を添加し、反応を行うことができる。

【0030】

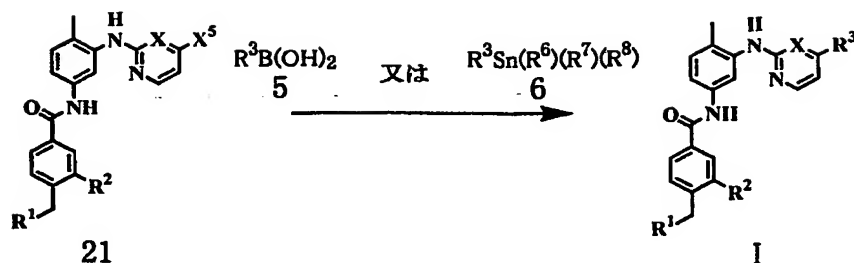
原料化合物である化合物19は、化合物17を文献記載の方法(例えば、非特許文献14参照。)によりシアナミドと反応させることにより、遊離または酸付加塩の形態で製造することができる。

原料化合物である化合物20は、例えば、特許文献1に記載の方法に準じて製造することができる。

【0031】

製法4

【化10】



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 は前記と同義である。 X^5 はハロゲンを表す。〕

本反応は化合物21と、有機ホウ素化合物5又は有機スズ化合物6を用いたクロスカップリング反応であり、公知の方法によって行うことができる。本反応は、例えばパラジウム触媒存在下、適当な溶媒中、20～200℃で行う。一般的にパラジウム触媒として、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリオートリルホスフィン）パラジウムなどが使用され、反応溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン、1，2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、ピリジン、トリエチルアミンなどの有機アミン類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。化合物5を用いる場合、塩基（例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、りん酸三カリウム）の添加が必須である。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1～48時間が適当である。

【0032】

原料化合物である化合物21は、例えば、化合物17と4-ヒドロキシー-2-（メチルチオ）ピリミジン等と反応させた後、オキシ塩化りんで処理（例えば、非特許文献15参照。）するか、又は、化合物17と2，4-ジクロロピリミジ

ンを用いて文献（例えば、非特許文献16参照。）記載の方法によっても製造できる。

【0033】

本発明に係る化合物は遊離の塩基のまま医薬として用いることができるが、公知の方法により薬学的に許容される塩の形にして用いることもできる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸などの鉱酸の塩、酢酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸の塩などを挙げることができる。

例えば、本発明にかかるアミド誘導体の塩酸塩は、アミド誘導体を塩化水素のアルコール溶液、酢酸エチル溶液又はジエチルエーテル溶液に溶解することにより得ることができる。

【0034】

本発明に係る化合物は、後記の試験例に示すように、特許文献1に具体的に開示されているピリミジン誘導体に比して、BCR-ABLチロシンキナーゼの阻害活性が高い。このことから、本発明に係る医薬は、BCR-ABLチロシンキナーゼが関与する疾患、例えば、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、等の予防又は治療剤として有用である。

【0035】

本発明に係る化合物を医薬として投与する場合、本発明に係る化合物は、そのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば0.1~99.5%、好ましくは0.5~90%を含有する医薬組成物として、人を含む哺乳動物に投与することができる。

【0036】

担体としては、固形、半固形又は液状の希釈剤、充填剤及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明医薬組成物は、静脈内投与、経口投与、組織内投与、局所投与（経皮投与など）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。経口投与が特に好ましい。

BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害剤又は慢性骨髄性白血病治療剤としての

用量は、病気の性質と程度、年齢、体重などの患者の状態、投与経路などを考慮した上で設定することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明に係る化合物の有効成分量として、1日あたり、0.1~1000mg/ヒトの範囲、好ましくは1~500mg/ヒトの範囲が一般的である。

場合によっては、これ以下で足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また1日2~3回に分割して投与することもできる。

【0037】

【実施例】

以下に参考例、実施例、試験例及び製剤例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらのみに限定されるものではない。

【0038】

参考例1

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩

工程1

3-ブロモ-4-メチル安息香酸エチル

3-ブロモ-4-メチル安息香酸10.00gをエタノール100mlに懸濁し、濃硫酸2.7mlを添加して22時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残渣に氷水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和(pH8)した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、目的化合物10.99gを褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.39(3H, t), 2.45(3H, s), 4.37(2H, q), 7.29(1H, dd), 7.87(1H, dd), 8.20(1H, d)

【0039】

工程2

3-ブロモ-4-(プロモメチル)安息香酸エチル

本化合物は、公知文献(非特許文献17参照。)記載の方法に準じて製造した。工程1で得られた3-ブロモ-4-メチル安息香酸エチル10.00gを四塩化炭素125mlに溶解し、N-ブロモコハク酸イミド6.83g、過酸化ベン

ゾイル 80 mg を添加して、白熱灯 (1500 W) 照射下、8 時間加熱還流した。不溶物を濾去後、濾液をジクロロメタン 500 ml で希釈した。水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、粗生成物 13.02 g を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.40(3H, t), 2.45(3H, s), 4.37(2H, q), 4.60(2H, s), 7.52(1H, d), 7.96(1H, dd), 8.24(1H, d)

【0040】

工程 3

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸エチル

工程 2 で得られた 3-ブロモ-4-(プロモメチル)安息香酸エチル 11.40 g を無水テトラヒドロフラン 114 ml に溶解し、炭酸水素カリウム 5.3 g を添加後、アルゴン雰囲気下、室温で攪拌しながら N-メチルピペラジン 2.86 g のテトラヒドロフラン溶液 10 ml を 10 分かけて滴下した。室温で 4 時間攪拌後、不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 7.53 g を黄褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.39(3H, t), 2.30(3H, s), 2.48(4H, br), 2.57(4H, br), 3.63(2H, s), 4.38(2H, q), 7.57(1H, d), 7.94(1H, dd), 8.20(1H, d)

【0041】

工程 4

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸 二塩酸塩

工程 3 で得られた 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸エチル 2.00 g をメタノール 40 ml に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 8.8 ml を添加して、1 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残留物に水 40 ml を加え溶解させた。エーテル 40 ml で洗浄後、水層は氷冷下 1 N 塩酸にて酸性 (pH 2) とした。水を減圧留去後、残留物にトルエン 50 ml を加えて水を共沸除去する操作を 3 回繰り返し、粗生成物 2.56 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 3.04 (3H, s), 3.72 (8H, br), 4.66 (2H, s), 7.74 (1H, d), 8.05 (1H, d), 8.33 (1H, s)

【 0 0 4 2 】

工程 5

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩

工程 4 で得られた 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸 二塩酸塩 1.50 g を塩化チオニル 6.3 ml に懸濁し、24 時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、粗生成物 1.34 g を無色結晶として得た。

融点 229 ~ 231 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 3.05 (3H, s), 3.83 (8H, br), 4.71 (2H, s), 7.76 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 8.37 (1H, s)

【 0 0 4 3 】

参考例 2

3-ヨード-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩

参考例 1 と同様の方法で、工程 1 で 3-ブロモ-4-メチル安息香酸の代わりに 3-ヨード-4-メチル安息香酸を用いて製造した。

微黄色結晶 融点 218 ~ 220 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 3.09 (3H, s), 3.86 (8H, br), 4.71 (2H, s), 7.77 (1H, d), 8.13 (1H, dd), 8.66 (1H, d)

【 0 0 4 4 】

参考例 3

3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩

参考例 1 と同様の方法で、工程 1 で 3-ブロモ-4-メチル安息香酸の代わりに 3-クロロ-4-メチル安息香酸を用いて製造した。

無色結晶 融点 245 ~ 247 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 3.07(3H, s), 3.84(8H, br), 4.71(2H, s), 7.79(1H, d), 8.06(1H, dd), 8.21(1H, s)

【0045】

参考例 4

3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジーン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩

参考例 1 と同様の方法で、工程 1 で 3-ブロモ-4-メチル安息香酸の代わりに 3-フルオロ-4-メチル安息香酸を用いて製造した。

無色結晶 融点 242 ~ 244 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 3.01(3H, s), 3.63(4H, br), 3.84(4H, br), 4.63(2H, s), 7.68(1H, t), 7.89(2H, t)

【0046】

参考例 5

4-(4-メチルピペラジーン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩

参考例 1 と同様の方法で、工程 1 で 3-ブロモ-4-メチル安息香酸の代わりに 4-メチル-3-トリフルオロ安息香酸を用いて製造した。

微褐色結晶 融点 214 ~ 216 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 3.02(3H, s), 3.81(8H, br), 4.70(2H, s), 7.91(1H, d), 8.32(1H, d), 8.44(1H, s)

【0047】

参考例 6

4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン

工程 1

3-(ジメチルアミノ)-1-(5-ピリミジニル)-2-プロペン-1-オン

本化合物は、文献(特許文献 1 参照。)記載の方法に準じて製造した。5-アセチルピリミジン(例えば、非特許文献 18 参照。) 1.54 g に N, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール 6.01 g を添加し、15 時間加熱還流

した。反応液を放冷後、少量のジイソプロピルエーテルを加えて析出晶を濾取し、目的化合物 1.52 g を赤褐色結晶として得た。

融点 133 ~ 135 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.98(3H, s), 3.22(3H, s), 5.62(1H, d), 7.89(1H, d), 9.17(2H, s), 9.27(1H, s)

【0048】

工程 2

1-(2-メチル-5-ニトロフェニル) グアニジン

1-(2-メチル-5-ニトロフェニル) グアニジン 硝酸塩 (特許文献 1 参照。) 135 g に水酸化ナトリウム 21 g の冷却水溶液 1.0 L を直接添加し、室温で 10 分攪拌した。結晶を濾過して十分に水洗し、60 °C で通風乾燥して、目的化合物 102 g を淡黄色結晶として得た。

融点 135 ~ 142 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 2.16(3H, s), 5.31(4H, br), 7.31(1H, d), 7.48(1H, d), 7.59(1H, dd)

【0049】

工程 3

1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] ベンゼン

工程 1 で得られた 3-(ジメチルアミノ)-1-(5-ピリミジニル)-2-プロペン-1-オン 1.51 g に、工程 2 で得られた 1-(2-メチル-5-ニトロフェニル) グアニジン 1.66 g を添加し、120 °C で 2 時間攪拌した。固化した反応液に 2-プロパノールを加えて結晶を濾取し、2-プロパノール、ジエチルエーテルで順次洗浄して、目的化合物 1.95 g を淡褐色結晶として得た。

融点 200 ~ 203 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 2.43(3H, s), 7.53(1H, d), 7.65(1H, d), 7.91(1H, dd), 8.68(1H, d), 8.77(1H, d), 9.33(2H, s), 9.47(2H, s)

【0050】

工程 4

4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン

本化合物は、文献（特許文献1参照。）記載の方法に準じて製造した。工程3で得られた1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]ベンゼン1.95gをメタノール300mlに懸濁し、10%パラジウム炭素0.50gを添加して、4atmで30℃に加温し、18時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物0.60gを黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.25(3H, s), 3.64(2H, br), 6.43(1H, d), 6.99(1H, s), 7.01(1H, d), 7.14(1H, dd), 7.52(1H, s), 8.54(1H, dd), 9.32(1H, s), 9.35(2H, s)

【0051】

参考例 7

4-メチル-3-[4-(2-ピラジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン

工程 1

3-(ジメチルアミノ)-1-(2-ピラジニル)-2-プロペン-1-オン

本化合物は、文献（特許文献1参照）記載の方法に準じて製造した。2-アセチルピラジン5.00gにN,N-ジメチルホルムアミド ジメチル アセタール5.37gを添加し、19時間加熱還流した。反応液を放冷後、析出した結晶を酢酸エチルに溶解し、減圧濃縮した。少量のジエチルエーテルを加えて析出晶を濾取し、ジエチルエーテル及びジイソプロピルエーテルで順次洗浄して、目的化合物5.20gを茶色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.01(3H, s), 3.21(3H, s), 6.36(1H, d), 7.95(1H, d), 8.61(2H, m), 9.33(1H, s)

【0052】

工程 2

1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(2-ピラジニル)ピリミジン-2-イル

アミノ]ベンゼン

本化合物は、文献（特許文献1参照。）記載の方法に準じて製造した。工程1で得られた3-（ジメチルアミノ）-1-（2-ピラジニル）-2-プロペナー1-オン2.00g及び1-（2-メチル-5-ニトロフェニル）グアニジン硝酸塩（特許公報第2706682号）2.90gを2-プロパノール23mlに懸濁し、水酸化ナトリウム0.50gを添加して、20時間加熱還流した。反応液を放冷後、析出した結晶を濾取し、粗結晶3.25gを得た。これをクロロホルム-メタノール（2:1）に溶解した後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮して、目的化合物1.93gを黄土色結晶として得た。

融点207~210℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.44(3H, s), 7.53(1H, d), 7.74(1H, d), 7.91(1H, dd), 8.71(1H, d), 8.81(3H, m), 9.34(1H, s), 9.47(1H, s)

【0053】

工程3

4-メチル-3-[4-(2-ピラジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン

本化合物は、文献（特許文献1参照。）記載の方法に準じて製造した。工程2で得られた1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(2-ピラジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]ベンゼン1.00gをメタノール50mlに懸濁し、10%パラジウム炭素100mgを添加して、室温、3atmで14時間、3.4atmでさらに4時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物0.49gを黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 2.27(3H, s), 3.69(2H, br), 6.43(1H, dd), 7.00(1H, s), 7.02(1H, d), 7.60(1H, d), 7.70(1H, d), 8.58(1H, d), 8.67(2H, m), 9.60(1H, s)

【0054】

参考例8

3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン

工程 1

5-アセチル-2-クロロピリジン

粉碎した塩化マグネシウム 1.84 g をトルエン 20 ml に懸濁し、トリエチルアミン 9.4 ml 及びマロン酸ジエチル 4.46 g を順次添加した。室温で 1.5 時間攪拌した後、6-クロロニコチノイルクロリド 4.84 g のトルエン懸濁液 10 ml を 20 分かけて滴下し、室温でさらに 2 時間攪拌した。1 N 塩酸 60 ml を加えて中和後、水層を分離した。水層はさらにジエチルエーテルで抽出し、有機層を合わせて減圧下に溶媒を留去した。得られた粗結晶にジメチルスルホキシド-水 (25 ml-1 ml) を添加し、150~160℃で 2 時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、析出した結晶を濾取した。これを酢酸エチルに溶解した後、水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して濾取し、目的化合物 2.74 g を乳白色結晶として得た。

融点 101~102℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.64(3H, d), 7.45(1H, d), 8.20(1H, dt), 8.94(1H, d)

【0055】

工程 2

1-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペ
ン-1-オン

本化合物は、文献(特許文献1参照。)記載の方法に準じて製造した。工程1で得られた5-アセチル-2-クロロピリジン 2.68 g にN, N-ジメチルホルムアミド ジメチル アセタール 2.26 g を添加し、12 時間加熱還流した。放冷後、反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄して濾取し、目的化合物 1.87 g を黄色結晶として得た。

融点 122~123℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.96(3H, s), 3.19(3H, s), 5.62(1H, d), 7.37(1H, d), 7.85(1H, d), 8.16(1H, dd), 8.85(1H, d)

【0056】

工程 3

2-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-1-メチル-4-ニトロベンゼン

工程 2 で得られた 1-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペン-1-オン 1.83 g 及び参考例 6 の工程 2 で得られた 1-(2-メチル-5-ニトロフェニル)グアニジン 1.69 g に 2-プロパノール 18 ml を添加し、16 時間加熱還流した。反応液を放冷後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 0.91 g を淡黄色結晶として得た。

融点 210~212℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.42(3H, s), 7.52(1H, d), 7.59(1H, d), 7.70(1H, d), 7.90(1H, dd), 8.53(1H, dd), 8.64(1H, d), 8.75(1H, d), 9.15(1H, d), 9.29(1H, s)

【0057】

工程 4

3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン

工程 3 で得られた 2-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-1-メチル-4-ニトロベンゼン 842 mg に濃塩酸 6 ml を添加し、55℃で加熱攪拌しながら塩化すず(II)二水和物 2.78 g の濃塩酸溶液 4 ml を添加した。徐々に 100℃まで昇温し、100℃でさらに 15 分加熱攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、10%水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とした。クロロホルムを加えてしばらく攪拌し、不溶物を濾去後、水層を分離した。水層はさらにクロロホルムで抽出し、有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物を得た。ジエチルエーテルを加えて結晶化、濾取し、目的化合物 680 mg を淡黄色結晶として得た。

融点 117~118℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 2.25(3H, s), 3.63(2H, br), 6.42(1H, dd), 6.95(1H, s), 7.00(1H, d), 7.10(1H, d), 7.45(1H, d), 7.54(1H, s), 8.31(1H, dd), 8.50(1H, d), 9.03

(1H, d)

【0058】

参考例 9

3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-
4-メチルアニリン

工程 1

5-ブロモニコチノイルクロリド

5-ブロモニコチン酸 5.00 g に塩化チオニル 74 ml を添加し、6 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して濾取し、目的化合物 4.09 g を無色結晶として得た。

融点 72 ~ 74 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.51 (1H, t), 8.96 (1H, d), 9.21 (1H, d)

【0059】

工程 2

3-アセチル-5-ブロモピリジン

粉碎した塩化マグネシウム 1.24 g をトルエン 13 ml に懸濁し、トリエチルアミン 6.2 ml 及びマロン酸ジエチル 2.93 g を順次添加した。室温で 1.5 時間攪拌した後、工程 1 で得られた 5-ブロモニコチノイルクロリド 4.08 g のトルエン懸濁液 10 ml を 15 分かけて滴下し、室温でさらに 2 時間攪拌した。1 N 塩酸 40 ml を加えて中和後、水層を分離した。水層はさらにジエチルエーテルで抽出し、有機層を合わせて減圧下に溶媒を留去した。得られた油状物にジメチルスルホキシド-水 (17 ml - 0.7 ml) を添加し、150 ~ 160 °C で 2 時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、析出した結晶を濾取した。これを酢酸エチルに溶解した後、水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。活性炭 (強力白鷺 MOI WY 433) 0.60 g を加えて 10 分放置し、活性炭を濾去後、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 0.89 g を微黄色結晶として得た。

融点 87 ~ 89.5 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 2.65(3\text{H}, \text{s}), 8.37(1\text{H}, \text{t}), 8.86(1\text{H}, \text{d}), 9.07(1\text{H}, \text{d})$

【0060】

工程 3

1 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - プロペ
ン - 1 - オン

本化合物は、文献（特許文献 1 参照。）記載の方法に準じて製造した。3 - アセチル - 5 - ブロモピリジン（工程 2）859 mg に N, N - ジメチルホルムアミド ジメチル アセタール 563 mg を添加し、1 時間加熱還流した。放冷後、反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄して濾取し、目的化合物 860 mg を黄色結晶として得た。

融点 131 ~ 131.5 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 2.98(3\text{H}, \text{s}), 3.21(3\text{H}, \text{s}), 5.63(1\text{H}, \text{d}), 7.87(1\text{H}, \text{d}), 8.33(1\text{H}, \text{t}), 8.73(1\text{H}, \text{d}), 8.98(1\text{H}, \text{d})$

【0061】

工程 4

2 - [4 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] -
1 - メチル - 4 - ニトロベンゼン

工程 3 で得られた 1 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - プロペン - 1 - オン 833 mg 及び参考例 6 の工程 2 で得られた 1 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) グアニジン 634 mg に 2 - プロパノール 7 ml を添加し、17 時間加熱還流した。反応液を放冷後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、目的化合物 823 mg を淡黄色結晶として得た。

融点 206 ~ 208 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta : 2.43(3\text{H}, \text{s}), 7.52(1\text{H}, \text{d}), 7.66(1\text{H}, \text{d}), 7.90(1\text{H}, \text{dd}), 8.66(1\text{H}, \text{d}), 8.74(1\text{H}, \text{d}), 8.80(1\text{H}, \text{d}), 8.86(1\text{H}, \text{d}), 9.31(2\text{H}, \text{s})$

【0062】

工程 5

3-[4-(5-プロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-
4-メチルアニリン

工程4で得られた2-[4-(5-プロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-1-メチル-4-ニトロベンゼン807mgに濃塩酸5mlを添加し、55℃で加熱攪拌しながら塩化すず(II)二水和物2.36gの濃塩酸溶液3.5mlを添加した。徐々に100℃まで昇温し、100℃でさらに15分加熱攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、10%水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とした。クロロホルムを加えてしばらく攪拌し、不溶物を濾去後、水層を分離した。水層はさらにクロロホルムで抽出し、有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物を得た。ジエチルエーテル-酢酸エチルを加えて結晶化、濾取し、目的化合物528mgを黄色結晶として得た。

融点129.5~130℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.26(3H, s), 3.64(2H, br), 6.44(1H, dd), 6.99(1H, s), 7.01(1H, d), 7.13(1H, d), 7.59(1H, d), 8.53(2H, m), 8.78(1H, s), 9.15(1H, s)

【0063】

参考例10

3-[4-(1,2-ジヒドロピリダジン-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン

工程1

4-アセチルピリダジン

マロン酸モノエチルエステル カリウム塩3.55g及び塩化マグネシウム2.21gにN,N-ジメチルホルムアミド12mlを添加し、60℃で4時間加熱攪拌した(反応液1)。これとは別に、4-ピリダジンカルボン酸(例えば、非特許文献19参照。)2.07g及び1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール2.95gをN,N-ジメチルホルムアミド12ml中、室温で4時間攪拌した反応液を調製し(反応液2)、上記で調製した反応液1に添加して、室温で26時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、さらに1N塩酸50mlを加えて中和した。水層を分離し、水層はジエチルエーテルでさらに4回

抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた油状物にジメチルスルホキシド水（5 ml - 0.4 ml）を添加し、150～160℃で2時間加熱攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して濾取し、目的化合物 429 mg を淡黄色結晶として得た。

融点 66.5～67.5℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.70(3H, s), 7.87(1H, dd), 9.49(1H, dd), 9.62(1H, t)

【0064】

工程 2

3-(ジメチルアミノ)-1-(4-ピリダジニル)-2-プロペン-1-オン

本化合物は、文献（特許文献1参照。）記載の方法に準じて製造した。工程1で得られた4-アセチルピリダジン 410 mg に N, N-ジメチルホルムアミド ジメチル アセタール 440 mg を添加し、1時間加熱還流した。放冷後、反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄して濾取し、目的化合物 341 mg を橙色結晶として得た。

融点 136～138℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.01(3H, s), 3.24(3H, s), 5.66(1H, d), 7.85(1H, dd), 7.92(1H, d), 9.32(1H, dd), 9.55(1H, t)

【0065】

工程 3

1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(4-ピリダジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]ベンゼン

工程2で得られた3-(ジメチルアミノ)-1-(4-ピリダジニル)-2-プロペン-1-オン 327 mg 及び参考例6の工程2で得られた1-(2-メチル-5-ニトロフェニル)グアニジン 359 mg に2-プロパノール 4 ml を添加し、22時間加熱還流した。反応液を放冷後、析出した結晶を濾取し、2-プロパノール及びジエチルエーテルで順次洗浄して、目的化合物 437 mg を淡黄色結晶として得た。

融点 243 ~ 245 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.43 (3H, s), 7.53 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.93 (1H, dd), 8.29 (1H, dd), 8.73 (2H, m), 9.44 (2H, m), 9.88 (1H, s)

【0066】

工程 4

3- [4- (1, 2-ジヒドロピリダジン-4-イル) ピリミジン-2-イルアミノ] -4-メチルアニリン

工程 3 で得られた 1-メチル-4-ニトロ-2- [4- (4-ピリダジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] ベンゼン 413 mg に濃塩酸 3 ml を添加し、55 °C で加熱攪拌しながら塩化すず (II) 二水和物 1.51 g の濃塩酸溶液 2 ml を添加した。徐々に 100 °C まで昇温し、100 °C でさらに 25 分加熱攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、10 % 水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とした。クロロホルムを加えてしばらく攪拌し、不溶物を濾去後、水層を分離した。水層はさらにクロロホルムで抽出し、有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 38 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24 (3H, s), 4.96 (2H, s), 6.37 (1H, dd), 6.58 (1H, dd), 6.73 (1H, t), 6.79 (1H, s), 6.80 (1H, d), 6.97 (1H, d), 7.41 (1H, t), 7.70 (1H, d), 8.27 (1H, d)

【0067】

参考例 11

4-メチル-3- [4- (3-ピリダジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] アニリン

工程 1

3- (ジメチルアミノ) -1- (3-ピリダジニル) -2-プロペン-1-オン

本化合物は、文献 (特許文献 1 参照。) 記載の方法に準じて製造した。3-アセチルピリダジン (例えば、非特許文献 20 参照。) 762 mg に N, N-ジメチルホルムアミド ジメチル アセタール 818 mg を添加し、1.5 時間加熱還流した。放冷後、反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し

た。得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して濾取し、目的化合物 9
45 mg を黄褐色結晶として得た。

融点 102 ~ 105 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.04(3H, s), 3.22(3H, s), 6.69(1H, d), 7.61(1H, dd), 7.99(1H, d), 8.27(1H, dd), 9.24(1H, dd)

【0068】

工程 2

1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(3-ピリダジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]ベンゼン

工程 1 で得られた 3-(ジメチルアミノ)-1-(3-ピリダジニル)-2-プロペン-1-オン 800 mg 及び参考例 6 の工程 2 で得られた 1-(2-メチル-5-ニトロフェニル)グアニジン 876 mg を 120 °C で 3 時間加熱攪拌した。固化した反応液に 2-プロパノールを加えて結晶化し、2-プロパノール及びジエチルエーテルで順次洗浄して、目的化合物 1.21 g を茶褐色結晶として得た。

融点 275 ~ 277 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{COOD}) \delta$: 2.45(3H, s), 7.56(1H, br), 8.18(3H, br), 8.57(1H, br), 8.75(2H, br), 9.18(1H, br), 9.79(1H, br)

【0069】

工程 3

4-メチル-3-[4-(3-ピリダジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン

工程 2 で得られた 1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(3-ピリダジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]ベンゼン 754 mg をメタノール 40 ml に懸濁し、亜ジチオン酸ナトリウム 4.21 g 及び炭酸水素ナトリウム 3.05 g を添加して、5 時間加熱還流した。反応液を放冷後、不溶物を濾去し、減圧下に溶媒を留去した。残渣に水とクロロホルムを加えて水層を分離し、水層はクロロホルムでさらに 3 回抽出した。有機層を合わせて水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラム

クロマトグラフィーで精製し、目的化合物 247 mg を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.26(3H, s), 3.65(2H, br), 6.44(1H, dd), 6.95(1H, br), 7.02(1H, d), 7.54(1H, d), 7.63(1H, dd), 8.02(1H, d), 8.50(1H, dd), 8.62(1H, d), 9.27(1H, dd)

【0070】

参考例 12

4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]アニリン

工程 1

2-[4-(4-クロロ)ピリジン-2-イルアミノ]-1-メチル-4-ニトロベンゼン

本化合物は、文献（非特許文献 21 参照。）記載の方法に準じて製造した。2, 4-ジクロロピリジン（例えば、非特許文献 12 参照。）2.00 g、2-メチル-5-ニトロアニリン 2.26 g、酢酸パラジウム (II) 121 mg、(±)-2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル [（±）-BINAP] 336 mg 及び炭酸セシウム 6.16 g にトルエン 120 ml を添加し、アルゴン雰囲気下、70℃で23時間加熱攪拌した。不溶物を濾去後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物 2.11 g を得た。ジエチルエーテルで洗浄し、目的化合物 1.22 g を黄色結晶として得た。

融点 130~133℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.38(3H, s), 6.40(1H, br), 6.74(1H, d), 6.85(1H, dd), 7.38(1H, d), 7.90(1H, dd), 8.15(1H, d), 8.57(1H, d)

【0071】

工程 2

1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]ベンゼン

脱気したテトラヒドロフラン-水（1:1）20 ml に、工程 1 で得られた 2-[4-(4-クロロ)ピリジン-2-イルアミノ]-1-メチル-4-ニトロベンゼン 264 mg、ジエチル（3-ピリジル）ボラン 162 mg、炭酸カリウム 4

70 mg 及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）173 mg を順次添加し、アルゴン雰囲気下、80℃で44時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水層を分離し、水層は酢酸エチルでさらに3回抽出した。有機層を合わせて水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物247 mg を得た。クロロホルム-メタノールを加えて結晶化、濾取し、目的化合物143 mg を橙色結晶として得た。

融点170～173℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.43(3H, s), 6.49(1H, br), 6.99(1H, s), 7.07(1H, dd), 7.41(2H, m), 7.87(2H, m), 8.37(1H, d), 8.68(1H, dd), 8.69(1H, s), 8.86(1H, d)

【0072】

工程3

4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]アニリン

工程2で得られた1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]ベンゼン126 mg に濃塩酸1 ml を添加し、60℃で加熱攪拌しながら塩化すず（II）二水和物465 mg の濃塩酸溶液1 ml を添加した。徐々に100℃まで昇温し、100℃でさらに40分加熱攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、10%水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とした。酢酸エチルで3回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた粗結晶を少量のクロロホルムで洗浄して濾取し、目的化合物93 mg を微黄色結晶として得た。

融点183～186℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.19(3H, s), 3.60(2H, br), 6.37(1H, br), 6.47(1H, dd), 6.82(1H, s), 6.88(1H, d), 6.91(1H, dd), 7.04(1H, d), 7.37(1H, dd), 7.83(1H, dt), 8.26(1H, d), 8.64(1H, dd), 8.81(1H, d)

【0073】

実施例1

3-ブromo-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベン

ズアミド

4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン(特許文献1参照。)0.74gを無水ピリジン27mlに溶解し、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩(参考例1)920mgを添加して、室温で14時間攪拌した。反応液に氷水と飽和炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物1.48gを得た。クロロホルム-ジエチルエーテル(1:1)で洗浄し、目的化合物1.05gを無色粉末として得た。

元素分析値 (C₂₉H₃₀BrN₇O・0.9H₂Oとして)

計算値(%) C:59.17 H:5.44 N:16.65

実測値(%) C:59.16 H:5.21 N:16.64

【0074】

実施例2

3-ヨード-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

本化合物は、実施例1と同様の方法で、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩の代わりに3-ヨード-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩(参考例2)を用いて製造した。ただし、反応は室温で24時間行い、クロロホルム-ジエチルエーテル(1:1)に代えてメタノールで洗浄した。

元素分析値 (C₂₉H₃₀IN₇Oとして)

計算値(%) C:56.23 H:4.88 N:15.83

実測値(%) C:56.13 H:4.94 N:15.80

【0075】

実施例3

3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチ

ルー 3 - 「4 - (3 - ピリジル) ピリミジン - 2 - イルアミノ」 フェニル」 ベン
ズアミド

本化合物は、実施例 1 と同様の方法で、3 - ブロモ - 4 - (4 - メチルピペラ
ジジン - 1 - イルメチル) ベンゾイルクロリド 二塩酸塩の代わりに 3 - クロロ -
4 - (4 - メチルピペラジジン - 1 - イルメチル) ベンゾイルクロリド 二塩酸塩
(参考例 3) を用いて製造した。ただし、反応は室温で 24 時間行った。

元素分析値 ($C_{29}H_{30}ClN_7O \cdot 0.6H_2O$ として)

計算値 (%) C:64.64 H: 5.84 N:18.20

実測値 (%) C:64.62 H: 5.60 N:18.23

【0076】

実施例 4

3 - フルオロ - 4 - (4 - メチルピペラジジン - 1 - イルメチル) - N - 「4 - メ
チル - 3 - 「4 - (3 - ピリジル) ピリミジン - 2 - イルアミノ」 フェニル」 ベ
ンズアミド

本化合物は、実施例 1 と同様の方法で、3 - ブロモ - 4 - (4 - メチルピペラ
ジジン - 1 - イルメチル) ベンゾイルクロリド 二塩酸塩の代わりに 3 - フルオロ
- 4 - (4 - メチルピペラジジン - 1 - イルメチル) ベンゾイルクロリド 二塩酸
塩 (参考例 4) を用いて製造した。ただし、反応は室温で 22 時間行った。

元素分析値 ($C_{29}H_{30}FN_7O \cdot 0.3H_2O$ として)

計算値 (%) C:67.37 H: 5.97 N:18.96

実測値 (%) C:67.36 H: 5.96 N:18.93

【0077】

実施例 5

4 - (4 - メチルピペラジジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - N
- 「4 - メチル - 3 - 「4 - (3 - ピリジル) ピリミジン - 2 - イルアミノ」 フ
ェニル」 ベンズアミド

本化合物は、実施例 1 と同様の方法で、3 - ブロモ - 4 - (4 - メチルピペラ
ジジン - 1 - イルメチル) ベンゾイルクロリド 二塩酸塩の代わりに 4 - (4 - メ
チルピペラジジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチルベンゾイルクロリ

ド 二塩酸塩 (参考例 5) を用いて製造した。ただし、反応は室温で 22 時間行った。

元素分析値 ($C_{30}H_{30}F_3N_7O \cdot 0.3H_2O$ として)

計算値 (%) C:63.55 H: 5.44 N:17.29

実測値 (%) C:63.43 H: 5.37 N:17.29

【0078】

実施例 6

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-[4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド

本化合物は、実施例 1 と同様の方法で、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩の代わりに 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩 (参考例 5) を用い、4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリンの代わりに 4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン (参考例 6) を用いて製造した。ただし、反応は室温で 20 時間行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた粗粉末は、ジエチルエーテルで洗浄した。

元素分析値 ($C_{29}H_{29}F_3N_8O \cdot 0.2H_2O$ として)

計算値 (%) C:61.52 H: 5.23 N:19.79

実測値 (%) C:61.37 H: 5.24 N:19.81

【0079】

実施例 7

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(2-ピラジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド

本化合物は、実施例 1 と同様の方法で、4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリンの代わりに 4-メチル-3-[4-(2-ピラジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン (参考例 7) を用い

て製造した。ただし、反応は室温で18時間行った。

元素分析値 (C₂₈H₂₉BrN₈Oとして)

計算値 (%) C:58.64 H: 5.10 N:19.54

実測値 (%) C:58.41 H: 5.11 N:19.24

【0080】

実施例 8

3-プロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド

3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン(参考例8) 629mgをアセトニトリル7mlに懸濁し、4-ジメチルアミノピリジン24mg及びN,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン1.15mlを順次添加した。氷冷攪拌下、3-プロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩(参考例1) 979mgを5回に分けて添加し、氷浴をはずして室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗粉末を酢酸エチル及びジエチルエーテルで順次洗浄して濾取し、目的化合物939mgを淡黄色粉末として得た。

元素分析値 (C₂₉H₂₉BrClN₇Oとして)

計算値 (%) C:57.39 H: 4.82 N:16.15

実測値 (%) C:57.07 H: 4.75 N:16.09

【0081】

実施例 9

3-プロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{3-[4-(5-プロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド

本化合物は、実施例8と同様の方法で、3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリンの代わりに3-[

4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン(参考例9)を用いて製造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた粗粉末は、酢酸エチル-ジエチルエーテルで洗浄した。

元素分析値 ($C_{29}H_{29}Br_2N_7O \cdot 0.3H_2O$ として)

計算値(%) C:53.03 H: 4.54 N:14.93

実測値(%) C:53.07 H: 4.53 N:14.70

【0082】

実施例10

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-[3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル]ベンズアミド

本化合物は、実施例8と同様の方法で、3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリンの代わりに3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン(参考例9)を用い、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩の代わりに4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩(参考例5)を用いて製造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた油状物は、ジイソプロピルエーテル-酢酸エチルを加えて粉末化した。

元素分析値 ($C_{30}H_{29}BrF_3N_7O \cdot 0.7H_2O$ として)

計算値(%) C:55.17 H: 4.69 N:15.01

実測値(%) C:55.16 H: 4.57 N:14.94

【0083】

実施例11

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[3-[4-(1,2-ジヒドロピリダジン-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル]ベンズアミド

本化合物は、実施例 8 と同様の方法で、3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリンの代わりに3-[4-(1,2-ジヒドロピリダジン-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン(参考例 10)を用いて製造した。ただし、抽出は酢酸エチルを用いて行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた残留物は、ジイソプロピルエーテルにて洗浄した。

元素分析値 (C₂₈H₃₁BrN₈O · 0.8 { (CH₃)₂CH }₂Oとして)

計算値 (%) C:59.94 H: 6.47 N:17.05

実測値 (%) C:59.51 H: 6.30 N:16.80

【0084】

実施例 12

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリダジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

本化合物は、実施例 8 と同様の方法で、3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリンの代わりに4-メチル-3-[4-(3-ピリダジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン(参考例 11)を用いて製造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた粗粉末は、酢酸エチル-クロロホルムで洗浄した。

元素分析値 (C₂₈H₂₉BrN₈O · 0.1H₂Oとして)

計算値 (%) C:58.28 H: 5.13 N:19.42

実測値 (%) C:58.24 H: 5.00 N:19.48

【0085】

実施例 13

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン(参考例 6) 150 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 4 ml に溶解

し、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸 二塩酸塩(参考例1) 255mg及びトリエチルアミン109mgを順次添加した。懸濁液を室温攪拌しながら、シアノホスホン酸ジエチル106mg及びトリエチルアミン55mgを順次添加し、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣に水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物240mgを得た。これをクロロホルム-メタノールに溶解し、2-プロパノールを加えて減圧濃縮した。析出した粉末を濾取し、2-プロパノール、ジエチルエーテルで順次洗浄して、目的化合物147mgを微黄色粉末として得た。

元素分析値 (C₂₈H₂₉BrN₃O · 0.1H₂Oとして)

計算値(%) C:58.46 H: 5.12 N:19.48

実測値(%) C:58.21 H: 5.02 N:19.30

【0086】

実施例14

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド

本化合物は、実施例8と同様の方法で、3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリンの代わりに4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]アニリン(参考例12)を用いて製造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた粗粉末は、酢酸エチル-クロロホルム-メタノールで洗浄した。

元素分析値 (C₃₀H₃₁BrN₆O · 0.6H₂Oとして)

計算値(%) C:61.88 H: 5.57 N:14.43

実測値(%) C:61.71 H: 5.49 N:14.13

【0087】

試験例1

細胞増殖抑制作用

10% (v/v) 牛胎児血清 (FCS) (Sigma社製) を含むRPMI-1640培地 (Sigma社製) (RPMI-1640/FCS) にて継代を行い、対数増殖期にあるK562細胞 (American Type Culture Collection社製) をRPMI-1640/FCS培地 にて5,000 cells/wellとなるように、またU937細胞 (American Type Culture Collection社製) を4,000 cells/wellとなるように96 穴プレート (costar社製) に100 μ lずつ播種し、CO₂ インキュベーター内で一晚培養した。被験薬物を添加濃度の1000倍濃度にジメチルスルホキシド (DMSO) (nacalai tesque社製) にて調製しRPMI-1640/FCS培地 にて500倍希釈後、100 μ lずつ添加しCO₂ インキュベーター内で培養した。72時間後、生細胞数の測定試薬であるCell counting Kit-8 (5 mmol/l WST-8、0.2 mmol/l 1-Methoxy PMS、150 mmol/l NaCl) (Dojindo社製) を20 μ lずつ添加した。CO₂ インキュベーター内で3時間呈色反応後、WST-8が細胞内脱水素酵素により還元され生成するホルマザンの450 nmにおける吸光度をマルチラベルカウンタ ARVOsx (Wallac社製) にて測定した。

【0088】

0.1%のDMSOを含むRPMI-1640/FCS培地にて、72時間 CO₂ インキュベーター内で培養後の細胞が播種してある部位の吸光度を細胞増殖抑制作用の0%とし、細胞が播種していない部位の吸光度を100%として、 \log (阻害率 / (100 - 阻害率)) に換算して \log conc値とプロットしてIC₅₀値 (μ M) を算出した。その結果を表1に示す。

【0089】

なお、対照薬物としては、4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - N - [4 - メチル - 3 - [4 - (3 - ピリジル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル] ベンズアミド (特許文献1 参照。) を用いた。

【表 1】

被験薬物	K562 細胞 (IC ₅₀ 値)	U937 細胞 (IC ₅₀ 値)	比 (U937 細胞/K562 細胞)
実施例 1	0.0022	4.80	2181.8
実施例 7	0.0054	6.51	1205.6
実施例 2	0.0023	3.34	1452.2
実施例 3	0.0046	5.01	1089.1
実施例 1 3	0.0012	6.20	5166.7
実施例 4	0.033	12.40	375.8
実施例 5	0.0008	3.99	4987.5
実施例 9	0.0017	1.86	1094.1
実施例 6	0.0005	5.39	10780.0
実施例 1 0	0.0014	3.27	2335.7
実施例 1 4	0.003	>10	-
対照薬物	0.13	17.8	136.9

【0 0 9 0】

上記表 1 に示す結果より、本発明に係る化合物が優れた B C R - A B L チロシンキナーゼの阻害活性を有することは明白である。なお、試験例 1 で用いた K562 細胞は、急性転化を起こした末期の慢性骨髄性白血病患者の胸水から採取した B C R - A B L 陽性細胞であり、U937 細胞は細網肉腫の患者の胸水から採取した悪性の B C R - A B L 陰性細胞である。

両細胞に対する細胞増殖抑制比率 (U937 細胞/K562 細胞) を見ても、対照薬物に比べ、安全性の高い薬物であることは明白である。

また、本発明に係る化合物は、対照薬物に比べ、数十～数百倍の強い細胞増殖抑制作用を示すことから、現在知られている変異型キナーゼのみならず、今後見出される変異型キナーゼに対しても、十分な細胞増殖抑制作用が期待でき、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病等の疾患治療剤として非常に有用である。

【0 0 9 1】

試験例 2

変異型 (E 2 5 5 K) B C R - A B L に対する自己リン酸化抑制作用

10%のFCSを含むDulbecco's Modified Eagle Medium培地 (Sigma社製) (DMEM/FCS) にて継代維持した293T細胞 (HEK293細胞 (ATCC社製) をSV40 Large T抗原で形質転換した細胞) を 1.2×10^6 cells/well となるよう Poly-L-Lysin コートの 6cm デ

イッシュに播種し、CO₂インキュベーター内で一晚培養した。リポフェクトアミン試薬（Invitrogen社製）を用いて、2gの変異型bcr-abl遺伝子発現ベクターを細胞内に導入した。遺伝子導入16時間後にDMSO（nacalai tesque社製）にて1000倍濃度に調整した被験薬物を5 μ lずつ添加し、CO₂インキュベーター内で2時間培養した。トリプシン処理後、細胞を15mlの遠沈管に回収し、室温で1000rpmで1分間遠心した。培地を吸引後、細胞溶解液を50 μ l加え、ボルテックスすることにより細胞を溶解した。4℃で15分間静置後、反応液を1.5mlのチューブに移し、4℃で12,000rpm、15分間遠心した。上清を別の1.5mlチューブに回収し、BCA法にて蛋白濃度を測定した。5 μ g/laneになるように2-15%グラディエントゲルにローディング後、SDS-PAGEポリアクリルアミド電気泳動を行った。電気泳動後、ウェット法を用いて4℃にて一晚ナイロンフィルター（Hybond-P）に蛋白質を転写した。ナイロンフィルターを0.2 μ g/mlの抗リン酸化チロシン抗体（PY99）（東洋紡製）、0.1%Tween-20を含む10mlのPBS中にて室温で1時間反応した。PBSでナイロンフィルターを3回洗浄後、0.4 μ g/mlのAnti-mouse IgG AP-linked（Cell Signaling社製）、0.1%Tween-20を含む10mlのPBS中にて室温で1時間反応した。PBSでナイロンフィルターを4回洗浄後、アルカリフォスファターゼ発色試薬を用いて、p 210 BCR-ABLの自己リン酸化を検出した。

【 0 0 9 2 】

ほぼ完全にリン酸化を抑制した状態を(+++)、半分程度抑制した状態を(++)、抑制の程度が弱い状態を(+)、抑制作用を示さなかったものを(-)として、表2に示す。

なお、対照薬物としては、4 - (4 - メチルピペラジーン - 1 - イルメチル) - N - [4 - メチル - 3 - [4 - (3 - ピリジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル] ベンズアミド（特許文献1参照。）を用いた。

【表 2】

被験薬物	0.1 μ M	0.3 μ M	1 μ M	3 μ M	10 μ M
実施例 1	-	-	+	++	+++
実施例 7			-	++	+++
実施例 2			+	++	+++
実施例 3			-	+	+++
実施例 13	-	+	++	+++	+++
実施例 4			-	-	+
実施例 5			+++	+++	+++
実施例 9			+	++	+++
実施例 6	-	+	+++	+++	+++
実施例 10	-	-	++	+++	+++
対照薬物	-	-	-	-	-

【0093】

上記表 2 に示す結果より、本発明に係る化合物が E 2 5 5 K 変異型 B C R - A B L チロシンキナーゼに対して自己リン酸化抑制作用を有することは明白である。したがって、該変異型キナーゼが要因となって引き起こされる細胞の増殖を抑制することが可能である。特に、対照薬物においては全く抑制作用が見られないことから、本発明に係る化合物にとってこの作用が特徴的であることは明白である。

また、本発明に係る化合物は、対照薬物によっては自己リン酸化抑制作用を示さない E 2 5 5 K 変異型 B C R - A B L チロシンキナーゼに対しても強力な自己リン酸化抑制作用を有することから、今後見出される変異型キナーゼに対しても、十分な自己リン酸化抑制作用が期待でき、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病等の疾患治療剤として非常に有用である。

【0094】

製剤例 1

錠剤（内服錠）

処方 1 錠 80mg 中

実施例 1 の化合物	5.0mg
トウモロコシ澱粉	46.6mg
結晶セルロース	24.0mg

メチルセルロース 4.0mg

ステアリン酸マグネシウム 0.4mg

この割合の混合末を通常の方法により打錠成形し内服錠とする。

製剤例 2

錠剤（内服錠）

処方 1 錠80mg 中

実施例 2 の化合物 5.0mg

トウモロコシ澱粉 46.6mg

結晶セルロース 24.0mg

メチルセルロース 4.0mg

ステアリン酸マグネシウム 0.4mg

この割合の混合末を通常の方法により打錠成形し内服錠とする。

【0095】

【発明の効果】

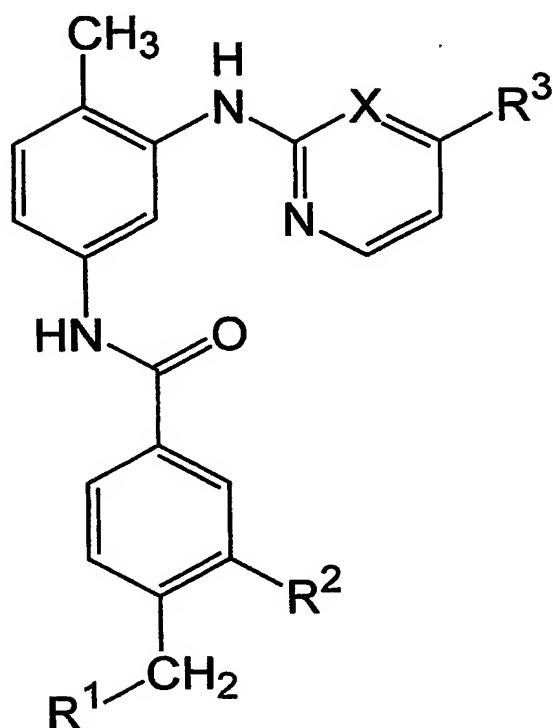
以上に示したように、本発明化合物は、優れたBCR-ABLチロシンキナーゼの阻害活性を有する化合物であることから、本発明化合物を有効成分として含む医薬組成物は、ヒトを含む哺乳動物に対して、BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害剤、慢性骨髄性白血病治療剤、急性骨髄性白血病治療剤、急性リンパ性白血病治療剤として有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、次の一般式 (I)

【化1】



I

(Xは、窒素原子又はCHを表し、R¹は、飽和環状アミノ基等を表し、R²は、ハロゲン、ハロアルキル等を表し、R³は、3-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、1,2-ジヒドロピリダジン-3-イル、1,2-ジヒドロピリダジン-4-イル、5-ピリミジニル、4-ピリミジニル又は2-ピラジニル等を表す)で表されるアミド誘導体又はその薬学的に許容される塩、及びそれらを有効成分とする医薬組成物で構成される。

本発明化合物は、BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害剤として有用である。

特願 2002-377937

出願人履歴情報

識別番号

[000004156]

1. 変更年月日

1990年 8月13日

[変更理由]

新規登録

住 所

京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

氏 名

日本新薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.